



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

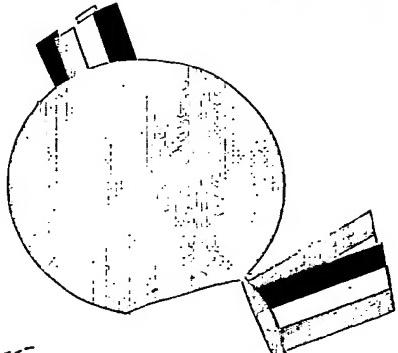
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. RM 2004 A 000168

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li.....13 MAG. 2005



IL DIRIGENTE
Dr. A. CAPONE

IL FUNZIONARIO

Angel Capone

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - LIBRA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

RM 2004 A 000168



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1 SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.		
	NATURA GIURIDICA (PF / PG)	A2 PG	COD.FISCALE PARTITA IVA
INDIRIZZO COMPLETO	A4 Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1		
NATURA GIURIDICA (PF / PG)	A2	COD.FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4		
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0 D (D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1 SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.		
INDIRIZZO	B2 Viale Shakespeare, 47		
CAP/ LOCALITÀ/PROVINCIA	B3 00144 Roma		
C. TITOLO	C1 "Composizione a rilascio modificato pH dipendente"		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1 GIAMMONA GAETANO	MARCA DA BOLLO
NAZIONALITÀ	D2 MANDRACCHIA DELIA	MARCA DA BOLLO
COGNOME E NOME	D1	MARCA DA BOLLO
NAZIONALITÀ	D2	26 Euro cent
COGNOME E NOME	D1	10.33 Euro
NAZIONALITÀ	D2	26 Euro cent
COGNOME E NOME	D1	MARCA DA BOLLO
NAZIONALITÀ	D2	26 Euro cent

E. CLASSE PROPOSTA	SEZIONE E1	CLASSE E2	SOTTOCLASSE E3	GRUPPO E4	SOTTOGRUPO E5
--------------------	------------	-----------	----------------	-----------	---------------

F. PRIORITA'					
DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO					
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1			TIPO	F2
	F3				
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1			DATA DEPOSITO	F4
	F3				
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL / DEI RICHIEDENTE / I	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Domenico Campanelli <i>Domenico Campanelli</i>				

MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME:	11
DENOMINAZIONE STUDIO	I2
INDIRIZZO	I3
CAP/ LOCALITÀ/PROVINCIA	I4
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RES.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ. RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	2	0	19
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	0	0	0
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0	0	0
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0	0	0
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0	0	0

(SI/NO)

LETTERA D'INCARICO	NO
PROCURA GENERALE	NO
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO

(LIRE/EURO)

ATTESTATI DI VERSAMENTO	Euro	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE		
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELETTI)	A	188,51 (centoottantotto/51)		
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA?	SI	D	F	
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO?	NO			
DATA DI COMPILAZIONE	01/04/2004			

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Domenico Campanelli *Domenico Campanelli*

VERBALE DI DEPOSITO				
NUMERO DI DOMANDA	RM 2004 A 000168			
C.C.I.A.A. DI	ROMA COD. 58			
IN DATA	01/04/2004	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO		
LA PRESENTE DOMANDA, CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI, PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRA RIPORTATO.		
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE				
IL DEPOSITANTE		 L'UFFICIALE ROGANTE <i>Rosalba Pedone</i>		

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:

A 000168

DATA DI DEPOSITO:

01/04/2004

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO;

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 Roma

C. TITOLO

"Composizione a rilascio modificato pH dipendente"

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

--	--	--	--	--	--

O. RIASSUNTO

Vengono descritte composizioni a rilascio modificato pH dipendente, costituite da una matrice idrogel contenente uno o più principi attivi incorporati al suo interno, in cui detta matrice è idonea a rilasciare detti principi attivi in modo prolungato nel tempo, in determinati siti dell'organismo.

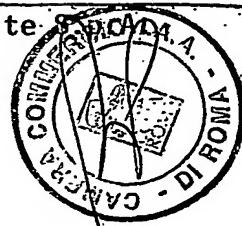
P. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL / DEI
RICHIEDENTE / I

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite - 00144 Roma
Domenico Campanelli

Domenico Campanelli



La presente invenzione riguarda una composizione a rilascio modificato pH dipendente, costituita da una matrice idrogel contenente uno o più principi attivi incorporati al suo interno.

La matrice in accordo con la presente invenzione è idonea a rilasciare detti principi attivi in modo prolungato, pH dipendente, in determinati siti dell'organismo.

Nel settore della tecnologia farmaceutica è noto che alcuni farmaci vengono inseriti in formulazioni a rilascio modificato per far liberare detto farmaco in siti specifici dell'organismo.

Grazie a questa procedura è possibile: (a) ottenere un prolungato periodo d'azione del farmaco nel posto in cui esso è utile; (b) evitare veloci rilasci di farmaco nell'organismo con effetti collaterali a livello locale, ad esempio gastrico; (c) evitare elevati picchi ematici del farmaco, che sono causa di indesiderati effetti tossici e collaterali a livello degli altri distretti dell'organismo.

Matrici utili per il trasporto di principi attivi sono già note in campo medico.

Ad esempio, Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001-1022, (1987) descrive un procedimento per produrre ed usare matrici colloidali silicee che trasportano principi attivi.

US 4,608,248 descrive una matrice inerte a base di metilcellulosa e di idrossi metilcellulosa.

EP 0375063 descrive una tecnica di preparazione di granuli multiparticolati per il rilascio controllato di principi attivi nelle parti basse dell'intestino.

EP 0453001 descrive un multiparticolato pH dipendente, per il rilascio controllato di principi attivi nelle parti basse dell'intestino.

Ulteriori matrici a rilascio controllato o modificato sono altresì note.

Infatti, la preparazione di matrici a rilascio modificato o controllato si può effettuare seguendo differenti tecniche note, ad esempio, tramite l'uso di matrici inerti in cui il componente principale della struttura della matrice oppone una resistenza alla penetrazione del solvente dovuta alla scarsa affinità verso i fluidi acquosi (lipofilia); oppure tramite l'uso di matrici bioerodibili che vengono degradate da enzimi in determinati compartimenti biologici.

Le matrici sopra citate non sono esenti da svantaggi, infatti, le matrici inerti generalmente effettuano un rilascio non controllato, di tipo esponenziale, quando entrano in contatto con i fluidi corporei.

Mentre le matrici bioerodibili che sono ideali per il così detto "sito di rilascio controllato" hanno lo svantaggio di aver bisogno dell'idoneo enzima o reattivo di degradazione, inoltre queste matrici rilasciano in situ metaboliti che non sono completamente inerti da un punto di vista tossicologico.

In campo medico è ancora molto sentita la necessità di avere a disposizione nuove matrici a rilascio modificato o ritardato, che siano biocompatibili ed a "sito di rilascio controllato".

È stato ora trovato che una nuova classe di matrici idrogel pH dipendenti, a sito di rilascio controllato, per uso orale, sono idonee a veicolare principi attivi nell'intestino, nell'ileo e nel colon, lontano

dall'ambiente acido dello stomaco, e di rilasciare detti principi attivi in modo prolungato.

Le matrici idrogel in accordo con la presente invenzione si ottengono in forme e dimensioni diverse, tramite reticolazione chimica ad opera di radiazioni di un copolimero opportunamente derivatizzato con gruppi fotoreticolabili, in presenza di comonomeri acidi.

In particolare, la matrice in accordo con la presente invenzione si ottiene trasformando idoneamente idrogeli anionici contenenti come componente principale una poliaspartammide derivatizzata (PHG).

La PHG si ottiene derivatizzando opportunamente l' α,β poli (N-2-idrossietil) D,L aspartammide (PHEA) con glicidil metacrilato (GMA). La PHEA è un polimero a struttura proteino-simile ottenuto per reazione di una polisuccinimmide (PSI) con etanolammina. Questo polimero possiede proprietà biologiche e chimico-fisiche tali da renderlo un ottimo candidato per applicazioni biomediche e farmaceutiche (Pitarresi et al., J. Bioact. Compat. Polym. 11; 1996, 328-340; Giammona et al., J. Pharm. Pharmacol. 49; 1997, 1051-1056).

Le matrici in accordo con la presente invenzione non sono tossiche, perché derivano da substrati completamente biocompatibili.

Dette matrici si ottengono, ad esempio, tramite reticolazione chimica ad opera di radiazioni di una poliaspartammide

derivatizzata con glicidil metacrilato, in presenza di acido metacrilico. La reticolazione porta alla formazione di strutture tridimensionali idrofile ed insolubili in acqua, definiti idrogeli. Proprio in virtù della loro idrofilia tali sistemi assorbono acqua e rigonfiano in mezzi acquosi e la presenza di gruppi acidi all'interno del network conferisce loro un comportamento pH sensibile.

La matrice così ottenuta è utile per il trasporto ed il rilascio controllato pH dipendente di principi attivi utili in campo medico e veterinario.

La matrice in accordo con la presente invenzione può possedere forme e dimensioni diverse quali ad esempio nanoparticelle, microparticelle, gel, film, cilindri o spugne. La forma preferita è microparticelle.

Il farmaco viene inglobato nella matrice prima oppure dopo la fase di irraggiamento, e successivo essicramento.

È pertanto oggetto della presente invenzione una matrice idrogelica anionica ottenuta tramite reticolazione chimica ad opera di radiazioni di un copolimero opportunamente derivatizzato con gruppi fotoreticolabili, in presenza di comonomeri acidi;

in cui il copolimero è scelto nel gruppo consistente di: copolimeri poliamminoacidici, poliaspartammidici, di acidi acrilici o metacrilici, alchilvinilici, idrossialchil cellulose, carbossialchil cellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, gomme sintetiche o naturali o acido alginico, preferito è l' α,β poli(N-2-idrossietil)D,L aspartammide (PHEA);



in cui detti gruppi fotoreticolabili derivano dall'inserimento di glicidil metacrilato (GMA) nella catena laterale del PHEA;

in cui detto comonomero acido e scelto tra acido metacrilico o acido acrilico;

5 in cui dette radiazioni sono scelte tra raggi gamma, raggi β e radiazioni ultraviolette.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione una matrice idrogelica anionica ottenuta tramite reticolazione chimica, ad opera di radiazioni, di una poliaspartammide derivatizzata con glicidil 10 metacrilato, in presenza di acido metacrilico o acrilico, in cui la poliaspartammide è l' α,β poli(N-2-idrossietil)D,L aspartammide.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione una composizione farmaceutica per il rilascio prolungato, pH controllato, nella porzione terminale dell'intestino, nell'ileo e nel colon, di uno o 15 più principi attivi scelti tra:

- analgesici, quali acetaminophen, phenacetin, sodio salicilato;
- antitussivi, quali dextromethorphan, codeina fosfato;
- broncodilatatori, quali albuterol, procaterol;
- antipsicotici, quali haloperidol, chlorpromazine;
- 20 -antiipertensivi e coronaro-dilatatori, quali isosorbide mono-e dinitrato, captopril;
- 6 2 antagonisti selettivi quali salbutamol, terbutalina, efedrina, orciprenalina solfato;
- calcio antagonisti, quali nifedipine, nicardipine, diltiazem, 25 verapamil;

- farmaci antiparkinson, quali pergolide, carpidopa, levodopa;
- farmaci anti-infiammatori non steroidei e steroidei, quali ketoprofen, ibuprofen, diclofenac, diflunisal, piroxicam, naproxen, ketorolac, nimesulide, budesonide, acido tiaprofenico, mesalazinae (acido 5-aminosalicilico), cortisone, idrocortisone, betametasone e prednisone;
- antiistaminici, quali terfenadina, loratadina;
- antidiarroici e antiinfiammatori intestinali, quali loperamide, 5-aminosalicilico, olsalazina, sulfasalazina, budenoside;
- spasmolitici, quali octylonium bromide;
- ansiolitici, quali clorodiazepossidi, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam, lorazepan;
- antidiabetici orali, quali glipizide, metformina, fenformina, gliclazide, glibenclamide;
- catartici, quali bisacodil, sodio picosolfato;
- antiepilettici, quali valproate, carbamazepine, phenytoin, gabapentin;
- antitumorali;
- disinfettanti della cavità orale o antimicrobici, quali benzalkonium cloruro, cetylpyridinium cloruro o tibezonium ioduro, e alcuni amino derivati quali benzidamina e cloroexidina come anche i loro sali e derivati;
- sodio fluoruro;
- agenti cardioattivi;

-L-carnitina e/o una o più alcanoil L-carnitine, in cui l'canoile lineare o ramificato ha 2-6 atomi di carbonio, quale ad esempio acetil, propionil, valeril, isovaleril, butirril L-carnitina, o un loro sale farmaceuticamente accettabile;

5 ed eventualmente uno o più eccipienti convenzionali, come ad esempio bioadesivi, chitosani, poliacrilamidi, gomme naturali o sintetiche, polimeri acrilici acidi.

10 Per sale farmaceuticamente accettabile della L-carnitina o delle alcanoil L-carnitine si intende qualsiasi sale di questa con un acido che non dia effetti tossici o collaterali.

15 Questi acidi sono ben noti ai farmacologi ed agli esperti in farmacia, esempi non limitativi di questi sali sono: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato acido, citrato acido, magnesio citrato, fosfato, fosfato acido, fumarato, e fumarato acido, magnesio fumarato, lattato, maleato e maleato acido, ossalato, ossalato acido, pamoato, pamoato acido, solfato, solfato acido, glucosio fosfato, tartrato, e tartrato acido, glicerofosfato, mucato, magnesio tartrato, 2-amino etansolfonato, magnesio 2-amino etansolfonato, metansolfonato, colina tartrato, tricloroacetato, e trifluoroacetato.

20 Per sale farmaceuticamente accettabile della L-carnitina si intende inoltre un sale approvato dalla FDA e riportato nella pubblicazione Int. J of Pharm. 33 (1986), 201-217 incorporata alla presente come riferimento.

Preferiti sono i farmaci utili per il trattamento di malattie infiammatorie croniche intestinali, particolarmente preferita è la propionil L-carnitina.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della matrice per trasportare e rilasciare in modo prolungato pH dipendente uno o più principi attivi, per la preparazione di un medicamento per il trattamento di patologie cardiovascolari, tumorali, del sistema nervoso centrale e periferico, e patologie intestinali. Particolarmente preferite sono le malattie infiammatorie croniche intestinali, come ad esempio la colite ulcerativa cronica intestinale ed il morbo di Crohn.

Il procedimento di preparazione degli idrogeli anionici in accordo con la presente invenzione venne effettuata utilizzando metodi poco costosi sia in termini di costi di produzione che di tempi di preparazione.

A tal proposito, la scelta di utilizzare le radiazioni, quali ad esempio raggi gamma, raggi β e radiazioni ultraviolette, si è rivelata estremamente vantaggiosa rispetto ad altri metodi di reticolazione che prevedono l'uso di agenti reticolanti ed iniziatori radicalici.

Infatti, gli idrogeli in accordo con la presente invenzione si ottennero a partire da una soluzione acquosa del derivato poliamminoacidico PHG e di un comonomero acido (acido acrilico o acido metacrilico) usando le radiazioni UV, senza aggiunta di nessun reagente. Mentre matrici simili preparate tramite un processo di polimerizzazione in sospensione in fase inversa, in cui la



reticolazione del PHG in presenza di comonomeri acidi (acido acrilico o acido metacrilico) avviene per aggiunta di iniziatori e regolatori di reazione quali persolfato d'ammonio e TEMED [Mazzalupo R. et all., Colloid Polym. Sci (2001) 279:688-695].

È evidente all'esperto dell'arte che l'utilizzo di radiazioni risulta essere estremamente vantaggioso per quanto riguarda la sterilità e la successiva purificazione del prodotto, che non richiede particolari procedure.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

La sintesi degli idrogeli anionici venne effettuata a partire dal copolimero PHG, ottenuto per derivatizzazione dell' α,β poli(N-2-idrossietil)D,L aspartammide (PHEA) (Giammona et al., Polymer 38 (1997) 3315-3323).

Il PHEA deriva, a sua volta, dalla reazione di una polisuccinimmide (PSI), preparata per policondensazione termica dell'acido D,L aspartico, con etanolammina in soluzione di DMF [Neri et.al, J. Med. Chem. 16 (1973) 893; Giammona et al., J. Polym. Sci. polym. Chem. 25 (1987) 2813].

Per la sintesi degli idrogeli anionici in accordo con la presente invenzione venne utilizzato un PHEA avente un peso molecolare medio ponderale di 1.000-100.000, determinato tramite misure SEC [Mendichi R. et. al., Polymer (2000) 41: 8649-8657].

Per ottenere il PHG, il PHEA venne derivatizzato per reazione con glicidil metacrilato in soluzione di DMA (dimetilacetammide) anidra, usando 4-DMAP (4-dimetilamminopiridina) come agente

catalizzante. La reazione venne eseguita utilizzando diverse concentrazioni di catalizzatore e GMA (glicidilmetacrilato), al fine di ottenere copolimeri fotoreticolabili con diversi gradi di derivatizzazione. In particolare vennero seguite le seguenti 5 condizioni:

- a) Venne utilizzato un rapporto molare tra agente derivatizzante (GMA):(PHEA) unità ripetitive compreso tra 0,01 e 10; preferito è il rapporto compreso tra 0,1 e 3; particolarmente preferito è il rapporto di 1;
- 10 b) Rapporto molare tra catalizzatore (DMAP):(GMA) agente derivatizzante compreso tra 0,01 e 10; preferito è il rapporto compreso tra 0,1-3 particolarmente preferito è il rapporto di 1,5;
- c) Temperatura: la reazione venne eseguita ad un valore costante di temperatura compresa tra 0-60°C; preferita è la 15 temperatura di 10-30°C; particolarmente preferita 25°C;
- d) Tempo di reazione: la reazione venne seguita per un tempo compreso tra 1 ora e 10 giorni; preferito è di 4 ore - 5 giorni, particolarmente preferito è 48 ore;

Al termine della reazione il prodotto ottenuto venne recuperato 20 per precipitazione in 1-butanolo e centrifugato. Vennero effettuati diversi lavaggi con acetone e il prodotto venne essiccato sotto vuoto.

La resa in PHG fu vicina al 100 % p/p rispetto al PHEA di partenza.

Ciascun prodotto ottenuto con il metodo descritto venne 25 caratterizzato mediante tecniche spettrofotometriche.

Soluzioni del copolimero PHG così ottenuto (1-1000 mg/mL, in un volume di 0,02-25 mL in acqua bidistillata vennero poste in provette di pirex. A tali soluzioni venne aggiunto acido metacrilico o acrilico (MAAc o AAc) in un rapporto in peso rispetto al PHG compreso tra 1-80%, preferito è 10-60%, particolarmente preferito è 5 40%.

Le provette usate erano provviste di un pistoncino interno, anch'esso in pirex, in modo da ottenere uno spessore della soluzione da irradiare di circa 2 mm.

10 Le soluzioni, una volta degasate e insufflate con argon vennero sottoposte ad irraggiamento UV (lunghezza d'onda da 254 a 366 nm) per un tempo compreso tra 0,1 e 24 ore.

Il gel così ottenuto venne purificato effettuando diversi lavaggi con acqua distillata, centrifugando dopo ogni lavaggio.

15 Tali matrici pH-sensibili vengono caricate con principi attivi per mezzo di due procedure principali. Una procedura prevede l'incorporazione del farmaco durante la preparazione dell'idrogel e, quindi, durante la fase di irraggiamento, l'altra prevede, invece, un caricamento del farmaco per impregnazione della matrice 20 precedentemente preparata.

Gli idrogeli ottenuti vennero caratterizzati mediante tecniche spettrofotometriche e studi di rigonfiamento in acqua distillata e in mezzi simulanti alcuni fluidi biologici (fluido gastrico, fluido intestinale, range di temperatura compreso tra 0° e 60°C). I valori di 25 rigonfiamento indicarono una elevata affinità degli idrogeli preparati

in accordo con la presente invenzione nei confronti di un mezzo acquoso, la cui entità risultò essere dipendente dal grado di reticolazione del prodotto e dalla composizione e pH del mezzo di rigonfiamento (range di pH analizzato compreso tra 1 e 9).

5 **ESEMPIO 1**

Sintesi di idrogeli anionici reticolati per mezzo di radiazioni ultraviolette

Ad una soluzione PHEA in DMA anidra (500 mg / 10 mL) vennero aggiunti 579 mg di 4-dimetilamminopiridina (4-DMAP) come agente catalizzante. A tale soluzione vennero aggiunti 420 microlitri di glicidil metacrilato (GMA), al fine di ottenere il copolimero PHG contenente gruppi vinilici.

Le quantità suddette sono in accordo con i seguenti rapporti:

Rapporto molare tra agente derivatizzante (GMA):(PHEA) unità ripetitive = 1

Rapporto molare tra catalizzatore (DMAP): (GMA) agente derivatizzante = 1.5

La reazione venne eseguita ad un valore costante di temperatura 25°C e per un tempo di 48 ore.

Trascorso il tempo di reazione, il prodotto venne recuperato per precipitazione in 1-butanolo e centrifugato a 12000 rpm, 10 minuti, 4 °C.

Vennero effettuati diversi lavaggi con acetone e il prodotto venne essiccato sotto vuoto.



La resa in PHG fu del 98 ± 1 % p/p rispetto al PHEA di partenza.

Ad una soluzione acquosa del copolimero PHG così ottenuto (60 mg/mL) venne aggiunto acido metacrilico in quantità pari al 40 % p/p rispetto al PHG di partenza. Tale soluzione, dopo essere stata privata dell'ossigeno disciolto venne sottoposta ad irraggiamento ultravioletto ad una lunghezza d'onda pari a 313 nm per un tempo di 3,5 ore.

L'idrogel venne recuperato, purificato tramite alcuni lavaggi con acqua distillata ed essiccato mediante liofilizzazione. Il prodotto ottenuto venne pesato (resa 97% p/p) e caratterizzato mediante tecniche spettrofotometriche.

In studi di rigonfiamento a diversi valori di pH il prodotto mostrò un'elevata affinità verso mezzi acquosi ed un comportamento pH- sensibile.

ESEMPIO 2

Incorporazione di propionil L-carnitina cloridrato nella matrice

La propionil L-carnitina cloridrato (PLC) venne caricata nel gel durante la fase di reticolazione.

In particolare, l'idrogel contenente PLC venne preparato per irraggiamento UV di una soluzione del copolimero PHG (60 mg/mL), MAAc (40% in peso rispetto al PHG) e PLC (50 mg/mL) in acqua bidistillata.

L'irraggiamento con raggi ultravioletti venne eseguito per 3,5 ore sotto argon a 313 nm.

Dopo l'irraggiamento il campione venne recuperato e liofilizzato.

Prove di rilascio a pH controllato hanno mostrato che una aliquota di PLC (circa 40%) viene rilasciata in soluzioni a pH 1 in un tempo di circa 2 ore (la componente di PLC rilasciata è quella localizzata alla superficie della matrice o negli strati superficiali della stessa). Modificando il pH della stessa soluzione si ha un ulteriore rilascio di circa il 30% della PLC (70% totale rilasciata) entro ulteriori 2 ore.

In condizioni sperimentali in vivo il restante 30% di PLC verrebbe rilasciato durante la completa degradazione della matrice nelle parti terminali del colon durante le successive ore di permanenza della matrice nel tubo digerente.

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

Don J. Bell



RIVENDICAZIONI

1. Matrice idrogelica anionica ottenuta tramite reticolazione chimica ad opera di radiazioni di un copolimero opportunamente derivatizzato con gruppi fotoreticolabili, in presenza di comonomeri acidi.
5
2. Matrice secondo la rivendicazione 1, in cui il copolimero è scelto nel gruppo consistente di: copolimeri poliamminoacidici, poliaspartammidici, di acidi acrilici o metacrilici, alchilvinilici,
10 idrossialchil cellulose, carbossialchil cellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, gomme sintetiche o naturali o acido alginico.
3. Matrice secondo la rivendicazione 2, in cui il copolimero è l' α,β poli(N-2-idrossietil)D,L aspartammide (PHEA).
15
4. Matrice secondo la rivendicazione 1-3, in cui i gruppi fotoreticolabili derivano dall'inserimento di glicidil metacrilato (GMA) nella catena laterale del PHEA.
5. Matrice secondo la rivendicazione 1, in cui il comonomero acido è scelto tra acido metacrilico o acido acrilico.
20
6. Matrice secondo la rivendicazione 1, in cui le radiazioni sono scelte tra raggi gamma, raggi β e radiazioni ultraviolette.
7. Matrice secondo la rivendicazione 1, in forma di nanoparticelle, microparticelle, geli, film, cilindri o spugne, preferita è la forma in microparticelle.

8. Composizione farmaceutica comprendente una matrice della rivendicazione 1-7, ed uno o più principi attivi.
9. Composizione della rivendicazione 8, contenente ulteriormente uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.
- 5 10. Composizione della rivendicazione 9, in cui gli eccipienti sono scelti tra: bioadesivi, chitosani, poliacrilamidi, gomme naturali o sintetiche e polimeri acrilici acidi.
11. Composizione della rivendicazione 8, in cui detti principi attivi sono scelti tra:
10 analgesici, quali acetaminophen, phenacetin, sodio salicilato; antitussivi, quali dextromethorphan, codeina fosfato; broncodilatatori, quali albuterol, procaterol; antipsicotici, quali haloperidol, chlorpromazine; antiipertensivi e coronaro-dilatatori, quali isosorbide mono-e dinitrato, captopril;
15 -6-2 antagonisti selettivi quali salbutamol, terbutalina, efedrina, orciprenalina solfato; calcio antagonisti, quali nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil; farmaci antiparkinson, quali pergolide, carbidopa, levodopa; farmaci anti-infiammatori non steroidei e steroidei, quali ketoprofen, ibuprofen, diclofenac, diflunisal, piroxicam, naproxen, kеторолак, nimesulide, budesonide, acido tiaprofenico, mesalazinae (acido 5-aminosalicilico), cortisone, idrocortisone, betametasone e prednisone; antiistaminici, quali terfenadina, loratadina;



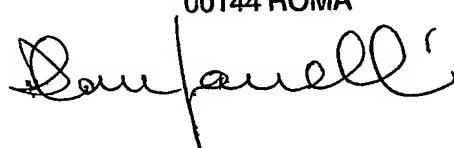
- antidiarroici e antiinfiammatori intestinali, quali loperamide, 5-aminosalicilico, olsalazina, sulfasalazina, budenoside; spasmolitici, quali octylonium bromide; ansiolitici, quali clorodiazepossidi, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam, lorazepan; antidiabetici orali, quali glipizide, metformina, fenformina, gilclazide, glibenclamide; catartici, quali bisacodil, sodio picosolfato; antiepilettici, quali valproate, carbamazepine, phenytoin, gabapentin; antitumorali; disinfettanti della cavità orale o antimicrobici, quali benzalkonium cloruro, cetylpyridinium cloruro o tibezonium ioduro, e alcuni amino derivati quali benzidamina e cloroexidina come anche i loro sali e derivati; sodio fluoruro; agenti cardioattivi; antistaminici; L-carnitina e/o una o più alcanoil L-carnitine o un loro sale farmaceuticamente accettabile.
12. Composizione della rivendicazione 11, in cui l'alcanoile, lineare o ramificato ha 2-6 atomi di carbonio, ed è scelto nel gruppo consistente di: acetil, propionil, butirril, valeril o isovaleril L-carnitina.
- 20 13. Composizione secondo la rivendicazione 11, in cui il sale farmaceuticamente accettabile della L-carnitina o delle alcanoil L-carnitine è scelto nel gruppo consistente di: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato acido, citrato acido, magnesio citrato, fosfato, fosfato acido, fumarato, e fumarato acido, magnesio fumarato, lattato, maleato e maleato acido,

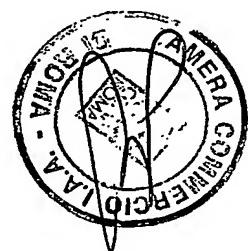
ossalato, ossalato acido, pamoato, pamoato acido, solfato, solfato acido, glucosio fosfato, tartrato, e tartrato acido, glicerofosfato, mucato, magnesio tartrato, 2-amino etansolfonato, magnesio 2-amino etansolfonato, metansolfonato, colina tartrato, tricloroacetato, e trifluoroacetato.

5

14. Composizione della rivendicazione 8-13, per uso orale.
15. Uso di una composizione della rivendicazione 8-14, per la preparazione di un medicamento per il trattamento di patologie cardiovascolari, tumorali, del sistema nervoso centrale e periferico, o patologie intestinali.
- 10
16. Uso secondo la rivendicazione 15, in cui la patologia intestinale è la colite ulcerativa cronica intestinale o il morbo di Crohn.
17. Uso secondo la rivendicazione 16, in cui il farmaco utile per il trattamento della patologia cronica intestinale è la propionil 15 L-carnitina.

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA





Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/IT05/000081

International filing date: 16 February 2005 (16.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: RM2004A000168
Filing date: 01 April 2004 (01.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 June 2005 (08.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this International patent application Sigma.Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an agreement between Sigma-Tau Industrie Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. and Facoltà di Farmacia - Dipartimento di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche- Università degli Studi di Palermo dated 9 February 2004.

This declaration is made for the purposes of all designations, except the designation of the United States of America.

This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to this International application

Giammona Gaetano, Mandracchia Delia are entitled to claim priority of earlier application

n° RM2004A000168, IT, 1 April 2004

by virtue of the following:

The applicants are the inventors of the subject matter for which protection is sought by way of the earlier application.

This declaration is made for the purposes of the following designations for the national and/or regional patents: US

This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/..... (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: RM2004A000168, IT, 1 April 2004
.....

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: GIAMMONA Gaetano

Residence: 90123 Palermo - ITALY
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Facoltà di Farmacia - Dipartimento di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche
32, Via Archirafi

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: *Gaetano Giammona*
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date: *13-12-2004*

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: MANDRACCHIA Della

Residence: 90123 Palermo - ITALY
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Facoltà di Farmacia - Dipartimento di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche
32, Via Archirafi

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: *Della Mandracchia*
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date: *13-12-2004*

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.